



PCT/FR2004/003287

REC'D 07 MAR 2005
WIPO PCT

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

### COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 DEC. 2004

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

#### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint-Petersbourg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr





INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

INPI Indigo 0 825 83 85 87

0.15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réserve à l'INPI

1er dépôt

# BREVET D'INVENTION

## CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

INPI  
N° 11354\*03

### REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

BRI

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 030103

REMISE DES PIÈCES DATE LIEU <b>23 DEC 2003</b> N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI <b>0315312</b> DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>23 DEC. 2003</b>		■ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE  Cabinet REGIMBEAU 20, rue de Chazelles 75847 PARIS CEDEX 17 FRANCE	
■ Vos références pour ce dossier ( facultatif ) <b>241046 D21813 ISM</b>			
■ Confirmation d'un dépôt par télécopie		<input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie	
■ 2. NATURE DE LA DEMANDE  Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>  Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/> ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/>  Transformation d'une demande de brevet européen <b>Demande de brevet initiale</b> <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/> N° <input type="text"/> Date <input type="text"/>			
■ 3. TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)  COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE VINFLUNINE DESTINÉE A UNE ADMINISTRATION PARENTERALE, PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET UTILISATION.			
■ 4. DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	
■ 5. DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)		<input checked="" type="checkbox"/> Personne morale	<input type="checkbox"/> Personne physique
Nom ou dénomination sociale		PIERRE FABRE MEDICAMENT	
Prénoms			
Forme juridique		SOCIETE ANONYME	
N° SIREN		326118502	
Code APE-NAF		<input type="text"/> 45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE	
Domicile ou siège	Rue	<input type="text"/>	
Code postal et ville		<input type="text"/>	
Pays		FRANCE	
Nationalité		Française	
N° de téléphone ( facultatif )		N° de télécopie ( facultatif )	
Adresse électronique ( facultatif )		<input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé « Suite »	

Remplir impérativement la 2<sup>me</sup> page

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

**REQUÊTE EN DÉLIVRANCE**  
page 2/2

**BR2**

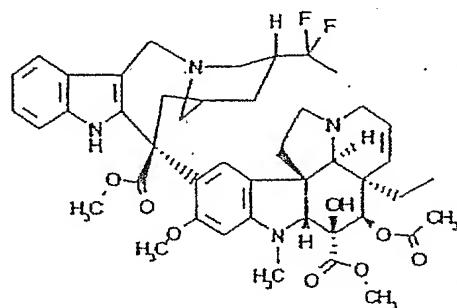
REMISE DES PIÈCES	Réervé à l'INPI
DATE	23 DEC 2003
LIEU	75 INPI PARIS B
N° D'ENREGISTREMENT	0315312
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

<b>6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)</b>		DB 540 W / 030103
Nom Prénom Cabinet ou Société		241046 ISM
		Cabinet REGIMBEAU
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17
	Pays	
N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)		01-44-29-35-00 01 44 29 35 99 info@regimbeau.fr
<b>7 INVENTEUR (S)</b>		
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)		
<b>8 RAPPORT DE RECHERCHE</b>		
Établissement immédiat ou établissement différé		
<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		
Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt		
<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non		
<b>9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		
Uniquement pour les personnes physiques		
<input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG		
<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences		
Le support électronique de données est joint  La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		
Si vous avez utilisé l'imprimé « Suite », indiquez le nombre de pages jointes		
<b>11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)</b>		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI</b>
		

La présente invention concerne une composition pharmaceutique pour l'administration  
5 parentérale de vinflunine.

L'étude des propriétés anti-néoplasiques des alcaloïdes de Vinca Roséa (famille des  
Apocynacées) a déjà permis de mettre en évidence les activités intéressantes de  
composés à structure indolique comme la vincristine, la vinblastine ou leurs dérivés  
10 comme la vinflunine : 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine de formule (a)  
suivante :

15



décrit dans le brevet EP 0 710 240.

20

Mais la mise au point des formulations injectables de ces principes actifs s'est toujours heurtée à des problèmes liés à leur stabilité en solution aqueuse.

Durant de très nombreuses années, seule la forme lyophilisée a été commercialisée. Nécessitant une reconstitution extemporanée avec le contenu d'une ampoule solvant 25 avant administration, le lyophilisat présentait des inconvénients majeurs liés aux dangers engendrés par sa manipulation :

- Risque d'une reconstitution effectuée avec maladresse durant laquelle de fines gouttelettes de produit sont générées et peuvent contaminer le personnel soignant ou les locaux,

- Utilisation d'une mauvaise quantité de solvant ou d'une quantité inappropriée de principe actif si la spécialité pharmaceutique est présentée en différents flacons correspondant à différents dosages unitaires.

5 Ce dernier point est particulièrement important. Il illustre les possibilités potentielles d'une dose non thérapeutique administrée au patient ou d'une exposition de celui-ci à un surdosage accidentel.

Le brevet US 4,619,935 a laissé entrevoir la possibilité de formuler des solutions 10 injectables prêtes à l'emploi pour les alcaloïdes du Vinca.

Cependant, les formules mises en œuvre sont complexes. Elles comprennent, en plus du principe actif :

- un sucre ou un polyol dérivé d'un sucre, comme le mannitol,
- un tampon acétate, pour maintenir le pH de la solution dans l'intervalle 3,0 – 15 5,0, et plus particulièrement dans l'intervalle 4,4 – 4,8. Sa molarité est comprise entre 0,02 et 0,0005 M, préférentiellement 0,01 et 0,002 M,
- des conservateurs anti-microbiens.

Il est à remarquer que malgré l'effet stabilisant attribué au tampon acétate, qui permet de prévenir toute dégradation due à un changement de pH causé par la décomposition 20 des alcaloïdes, la formulation objet de l'invention ne jouit que d'une stabilité de 1 an à 5°C.

La complexité des formules brevetées est allée croissante : le brevet FR 2 653 998 décrit une composition pharmaceutique à usage parentéral, contenant un alcaloïde de type bis-indole tel que la vincristine, la vinblastine ou la 5'-nor-anhydrovinblastine. Elle est caractérisée en ce qu'elle comprend en solution aqueuse un complexe de zinc d'un sel 25 d'alcaloïde de type bis-indole, un gluconate de métal bivalent et un agent conservateur dissous dans un alcool mono ou polyhydrique.

La stabilité indiquée pour ces compositions est d'au moins 24 mois quand elles sont 30 conservées au réfrigérateur.

Le brevet européen EP 0 298 192 met en avant l'effet favorable des sels de l'acide éthylènediaminetetracétique, en particulier le sel de sodium, sur la stabilité des solutions aqueuses d'alcaloïdes dimères du Vinca. Ces solutions aqueuses sont tamponnées avec 5 un tampon acétate afin de maintenir le pH entre les valeurs 3,0 à 5,5, préférentiellement 4,0 à 5,0.

Dans ces conditions, en regard des spécifications retenues (teneur en alcaloïde comprise entre 90 % et 110 % de la teneur théorique), la solution reste stable 30 mois à une température de 2 à 8°C.

10 Le brevet canadien 2,001,643, relatif à une solution injectable de vincristine, met aussi l'accent sur la nécessité de mettre en œuvre un tampon acide acétique / acétate de sodium pour maintenir le pH de la solution entre les valeurs 3,5 et 5,5, plus particulièrement entre 4,0 et 4,5. La formulation décrite dans l'invention est stable 18 mois à 5°C, et peut-être même 24 mois à 5°C.

15 Le ditartrate de vinflunine ou 20',20'-difluoro-3',4'-dihydrovinorelbine L - (+) tartrate est une poudre blanche qui doit être conservée à une température négative, inférieure à - 15°C, sous une atmosphère de gaz inerte comme l'azote ou l'argon.

20 De façon tout à fait inattendue, il a été trouvé que le ditartrate de vinflunine était beaucoup plus stable une fois dissous dans l'eau que sous forme pulvérulente. La solution aqueuse injectable est en effet conservée à une température positive, comprise entre + 2°C et + 8°C. Ceci est totalement surprenant car il est bien connu que les réactions chimiques de dégradation surviennent plus facilement en milieu liquide 25 qu'à l'état solide.

La présente invention concerne donc une composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.

L'objet de l'invention repose sur l'extraordinaire simplicité de la formulation qui contraste avec les compositions décrites dans les brevets rappelés initialement.

Avantageusement, le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.

5

Avantageusement, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse stable, stérile et apyrogène, prête à l'emploi, injectable.

10 Dans un premier mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention se présente sous forme d'une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon. La composition est ainsi constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour préparation injectable. Avantageusement, le pH de cette solution est égal à 3,5.

15

Dans un deuxième mode de réalisation de la présente invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon encore plus avantageuse, la composition pharmaceutique selon la présente invention est constituée par le ditartrate de vinflunine, 20 de l'eau pour préparation injectable et un tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4. De façon avantageuse la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.

Avantageusement, le système tampon est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique/ citrate de sodium.

25 De façon avantageuse, le pH est obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium 0,2 molaires.

De façon encore plus avantageuse, le tampon pH est constitué par le tampon acide acétique / acétate de sodium et le pH de la composition est alors de 3,5 ou le tampon pH est constitué par le tampon acide citrique / citrate de sodium et le pH de la composition 30 est alors de 4.

Avantageusement, la composition selon la présente invention contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml ou 30 mg/ml.

5 Cette concentration est donc exprimée en vinflunine base. La quantité administrée est fonction de la surface corporelle des patients.

Dans un mode de réalisation avantageux, la composition selon la présente invention répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau 10 ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la quantité de vinflunine ditartrate correspondant respectivement dans chacune des formules à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base. Ces données sont rassemblées dans le tableau 1 ci-dessous.

15

*Tableau 1 : exemples de compositions unitaires de la solution aqueuse*

NOM DES COMPOSANTS	DOSAGES UNITAIRES VINFLUNINE		
Vinflunine ditartrate correspondant à Vinflunine base	68,35 mg 50,00 mg	136,70 mg 100,00 mg	341,75 mg 250,00 mg
Eau pour préparations injectables	qsp 2 ml	qsp 4 ml	qsp 10 ml

Le tableau 1 ci-dessus montre la possibilité de préparer en flacons 3 dosages unitaires de vinflunine résultant de la répartition en différents volumes d'une même solution aqueuse de ditartrate de vinflunine ayant une concentration de 25 mg/ml exprimée en vinflunine base.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, la composition selon la présente invention reste stable pendant au moins 36 mois à  $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ .

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, la composition pharmaceutique selon la présente invention est administrée par perfusion, en voie intra-veineuse, après sa dissolution dans des solutions de perfusion telles que les solutions de chlorure de sodium à 0,9 % ou de glucose à 5 %.

La présente invention concerne donc également la composition pharmaceutique selon la présente invention pour son utilisation comme médicament, en particulier pour traiter le cancer, avantageusement pour une administration parentérale, de façon avantageuse par voie intra-veineuse par perfusion, de façon encore plus avantageuse, lors de chimiothérapie en tant qu'antinéoplasique et antitumoral.

La présente invention concerne également l'utilisation d'une composition selon la présente invention pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion, de façon avantageuse, destiné au traitement du cancer.

L'administration parentérale notamment par voie intra-veineuse, d'une composition pharmaceutique de vinflunine selon la présente invention permet de traiter les cancers sensibles à l'action de la vinflunine.

La présente invention concerne également un procédé de préparation d'une composition selon la présente invention comprenant les étapes successives suivantes :

- (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables
- (b) addition éventuelle d'un tampon pH
- (c) stérilisation par filtration de la solution vrac.

Dans un mode de réalisation particulier de l'invention, le procédé selon la présente invention comprend l'étape supplémentaire (d) de répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans un conditionnement. Avantageusement, ce conditionnement est choisi parmi les ampoules 5 de verre, préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

10 La présente invention concerne donc également un récipient de conditionnement contenant la composition selon la présente invention.

Ce récipient de conditionnement peut être choisi parmi les ampoules de verre préférentiellement type I ambré ou incolore, les flacons de verre préférentiellement type I ambré ou incolore munis d'un bouchon en élastomère et d'une cape aluminium sertie 15 ou tout système prêt à l'emploi compatible comme par exemple une seringue pré-remplie.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif.

20 **Exemple 1 : Comparaison de la stabilité entre le ditartrate de vinflunine sous forme pulvérulente et le ditartrate de vinflunine en solution aqueuse (composition selon la présente invention).**

Le tableau 2 ci-dessous montre les résultats de stabilité obtenus pour un lot de ditartrate 25 de vinflunine lyophilisé pulvérulent (lot 503) et un lot de solution aqueuse à 25 mg / ml de vinflunine base (lot SB0222) fabriqué avec ce même lot de ditartrate de vinflunine, après 3 mois et 6 mois de conservation à 25°C. La stabilité est suivie à travers l'évolution du total des impuretés présentes, apparentées à la vinflunine.

*Tableau 2 : résultats de stabilité ditartrate de vinflunine/solution aqueuse*

Ditartrate de vinflunine (lot 503) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)		Solution aqueuse à 25 mg / ml (lot SB0222) (% d'impureté par rapport à 100 % de principe actif)
$t_0$	1,17	1,23
$t_3$ mois	2,75	1,45
$t_6$ mois	3,48	2,00

Après 6 mois de conservation à 25°C, le total des impuretés apparentées à la vinflunine est augmenté de :

5            – 62 % dans la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine,  
           – 197 % pour le ditartrate de vinflunine pulvérulent

**Exemple 2 : Etude de stabilité en fonction du pH des compositions selon la présente invention**

10 Des études de stabilité ont été conduites sur des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine, dans un domaine de pH compris entre 2,5 et 5,0, et plus particulièrement entre 3,0 et 4,0. Le pH était obtenu avec des solutions tampons acide acétique / acétate de sodium ou acide citrique / citrate de sodium 0,2 molaires.  
 Les formules centésimales mises en œuvre sont présentées dans le tableau 3 ci-après.  
 15 Elles correspondent à une concentration en vinflunine de base de 30 mg / ml.

*Tableau 3 : formules des solutions aqueuses tamponnées*

	COMPOSITIONS		
	BS1332 (pH = 3,5)	BS1330 (pH = 3,5)	BS1327 (pH = 4,0)
<b>Vinflunine ditartrate correspondant à</b>	4,101 g	4,101 g	4,101 g
<b>Vinflunine base</b>	3 g	3 g	3 g
<b>Acide acétique glacial</b>	1,185 g		
<b>Acétate de sodium</b>	0,100 g		
<b>Acide citrique monohydraté</b>		2,885 g	2,460 g
<b>Citrate de sodium dihydraté</b>		1,903 g	2,497 g
<b>Eau pour préparations injectables</b>	qsp 100 ml	qsp 100 ml	qsp 100 ml

Les résultats ont été comparés à ceux concernant une solution aqueuse simple de ditartrate de vinflunine, sans ajout de solution tampon, conservée dans les mêmes 5 conditions. Le pH de cette solution est égal à 3,5.

Les composition et références des solutions testées sont rassemblées dans le tableau 4 ci-dessous.

*Tableau 4 : composition et référence des solutions testées*

Composition	Référence Formule
Solution à pH = 2,5 (tampon citrate)	BS 1325
Solution à pH = 3 (tampon citrate)	BS 1326
Solution à pH = 3,5 (tampon citrate)	BS 1330
Solution à pH = 4 (tampon citrate)	BS 1327
Solution à pH = 5 (tampon citrate)	BS 1328
Solution à pH = 3,5 (tampon acétate)	BS 1332
Solution aqueuse non tamponnée	BS 1331

La Figure 1 représente l'évolution déterminée par HPLC de la teneur en impureté totales apparentées à la vinflunine en fonction du temps, dans des conditions stressantes (45 jours à 60°C), pour chaque formule indiquée dans le tableau 3.

5

Ils sont complétés par les résultats indiqués dans le tableau 4 ci-après de l'évolution de la couleur des solutions pendant 7 jours à 60°C.

Le suivi de l'absorbance de ces solutions, dans l'ultra-violet, à 410 nm, est révélateur de l'apparition de dérivés d'oxydation de la vinflunine non chromatographiés en HPLC.

Tableau 5 : évolution de l'absorbance

LOTS	Absorbance à 410 nm	
	$t_0$	$t_7$ jours
BS1325 pH = 2,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,021	0,645
BS1326 pH = 3,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,520
BS1330 pH = 3,5 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,354
BS1327 pH = 4,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,023	0,346
BS1328 pH = 5,0 Tampon citrate : 0,2 M	0,020	0,896
BS1332 pH = 3,5 Tampon acétate : 0,2 M	0,021	0,226
BS1331 pH = 3,5 Sans tampon	0,019	0,171

Seule la solution non tamponnée, pH = 3,5, présente une absorbance inférieure à 0,200 après 7 jours à 60°C.

Les résultats indiquent que la stabilité de la vinflunine est meilleure pour une valeur de pH comprise entre 3,0 et 4,0 mais est dépendante de la nature des ions composant le tampon. A pH = 3,5, le tampon acide acétique / acétate de sodium assure une meilleure stabilité que le tampon acide citrique / citrate de sodium. Pour ce dernier tampon, les résultats sont meilleurs à pH = 4.

De façon tout à fait surprenante, il s'avère que la stabilité de la solution aqueuse de ditartrate de vinflunine, à son pH instantané de 3,5, est meilleure que la stabilité des solutions aqueuses de ditartrate de vinflunine tamponnées à pH = 3,5.

Ces bons résultats sont confirmés par les résultats à long terme rassemblés dans le tableau 6 ci-après qui indiquent que la composition pharmaceutique aqueuse injectable de vinflunine selon la présente invention peut être conservée au moins 36 mois à 5°C ± 3°C sans subir de dégradation importante.

*Tableau 6 : résultats de stabilité de la composition pharmaceutique aqueuse selon la présente invention*

20

	$t_0$	$t_3$ mois	$t_6$ mois	$t_{12}$ mois	$t_{24}$ mois	$t_{36}$ mois
<b>Lot CLP004</b> Teneur en vinflunine en mg /ml (théorie = 30,0)	30,8	30,4	30,4	30,4	30,3	30,2

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique de vinflunine, caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution aqueuse stable et stérile d'un sel hydrosoluble de vinflunine à un pH compris entre 3 et 4.
- 5 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel de vinflunine est le ditartrate de vinflunine.
3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que la composition est constituée par le ditartrate de vinflunine et de l'eau pour préparation injectable.
- 10 4. Composition selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend un système tampon pH afin de maintenir le pH entre 3 et 4.
- 5 5. Composition selon la revendication 4, caractérisé en ce que la molarité du système tampon pH est comprise entre 0,002 M et 0,2 M.
- 15 6. Composition selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, caractérisée en ce que le système tampon pH est constitué par un tampon acide acétique / acétate de sodium ou un tampon acide citrique / citrate de sodium.
7. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, caractérisée en ce que la composition contient du ditartrate de vinflunine en une concentration en vinflunine de base comprise entre 1 et 50 mg/ml, avantageusement comprise entre 25 et 30 mg/ml, en particulier 25 mg/ml.
- 20 8. Composition selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, caractérisée en ce qu'elle répond à l'une des formules suivantes : 68,35 mg de vinflunine ditartrate qsp 2ml en eau ou 136,70 mg de vinflunine ditartrate qsp 4 ml d'eau ou 341,75 mg de vinflunine ditartrate qsp 10 ml d'eau, la vinflunine ditartrate correspondant respectivement à 50 mg de vinflunine de base, 100 mg de vinflunine de base et 250 mg de vinflunine de base.
- 25 9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce qu'elle reste stable pendant au moins 36 mois à 5°C ± 3°C.

10. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'un médicament destiné à l'administration parentérale, avantageusement par voie intra-veineuse par perfusion.
11. Utilisation selon la revendication 10 caractérisé en ce que le médicament est destiné au traitement du cancer.
12. Procédé de préparation d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 comprenant les étapes successives suivantes :
  - (a) dissolution du sel de vinflunine dans l'eau pour préparations injectables
  - (b) addition éventuelle d'un tampon pH
  - (c) stérilisation par filtration de la solution vrac.
  - (d) répartition aseptique, sous atmosphère d'azote, de la composition stérile obtenue à l'étape (c) dans le conditionnement choisi, avantageusement parmi les ampoules de verre, les flacons de verre ou les seringues pré-remplies.
13. Récipient de conditionnement contenant la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

1/1

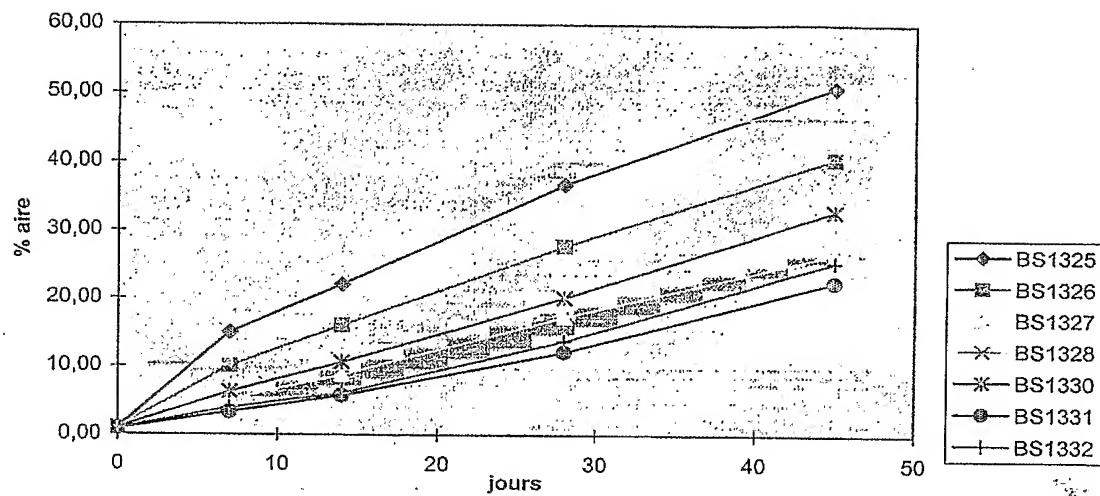
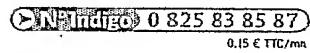


FIG 1.

Pour vous informer : INPI DIRECT

 0 825 83 85 87  
0.15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° ... 1 / 1.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

**INV**

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)	241046 D21813 ISM
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0315312

**TITRE DE L'INVENTION** (200 caractères ou espaces maximum)

*COMPOSITION PHARMACEUTIQUE DE VINFLUNINE DESTINEE A UNE ADMINISTRATION PARENTERALE, PROCEDE DE PREPARATION ET UTILISATION.*

**LE(S) DEMANDEUR(S) :**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
45, place Abel Gance  
92100 BOULOGNE-BILLANCOURT  
FRANCE

**DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :**

<b>1</b>	Nom	LEVERD Elie
	Prénoms	
Adresse	Rue	20, chemin de Cazers-Bas - Lambert
	Code postal et ville	81100 CASTRES / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>2</b>	Nom	BOUGARET Joël
	Prénoms	
Adresse	Rue	Le Moulin de Souleilla
	Code postal et ville	31460 FRANCARVILLE / FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
<b>3</b>	Nom	
	Prénoms	IBARRA Marie Dominique
Adresse	Rue	
	Code postal et ville	8, résidence Le Cazal
Société d'appartenance (facultatif)		11400 SOUILHANELS / FRANCE

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivie du nombre de pages.

**DATE ET SIGNATURE(S)**  
**DU (DES) DEMANDEUR(S)**  
**OU DU MANDATAIRE**  
(Nom et qualité du signataire)

9602 16/12/04  
6/12/04  
16/12/04



PCT/FR2004/003287

